

La desvenlafaxine (Pristiq^{MD})

Information générale [1,5,7]

La desvenlafaxine est indiquée chez les patients de plus de 18 ans souffrant de trouble dépressif majeur. Elle a reçu un avis de conformité de Santé Canada le 4 février 2009 et ne figure pas sur la liste de médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). La desvenlafaxine est disponible en comprimés à libération prolongée de 50 et de 100 mg. Ceux-ci ne peuvent pas être mâchés, coupés ou écrasés puisque le principe actif est contenu dans une matrice inerte non absorbable conçue pour assurer une libération contrôlée.

Description [1,5,8]

La desvenlafaxine est le principal métabolite actif de la venlafaxine. Son mécanisme d'action réside en l'inhibition sélective de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, tout comme la venlafaxine, mais avec une affinité presque trois fois plus élevée pour les récepteurs adrénergiques ($K_i = 558,7$ nmol/L [desvenlafaxine] vs $K_i = 1\ 668$ nmol/L [venlafaxine]) lui procurant une activité sérotoninergique et noradrénergique à la dose de départ recommandée par le fabricant. Cependant, les implications cliniques de cet avantage théorique ne se sont pas révélées significatives en termes d'efficacité en comparaison avec la venlafaxine dans les études.

Indication et posologie [1-2, 5, 10]

La desvenlafaxine est actuellement approuvée au Canada pour le traitement symptomatique du trouble dépressif majeur chez les adultes. Elle a également été étudiée pour le traitement des troubles vasomoteurs associés à la ménopause, des douleurs neuropathiques et de la fibromyalgie. Dans le trouble dépressif majeur, la dose recommandée est de 50 mg une fois par jour, avec ou sans nourriture. Des doses entre 50 et 400 mg/j ont été étudiées et se sont révélées plus efficaces que le placebo. Cependant, aucun bénéfice supplémentaire statistiquement significatif ne fut observé pour des doses supérieures à 50 mg/j. Les doses plus élevées sont associées à un taux d'effets indésirables et d'abandon de traitement plus important. La dose quotidienne maximale recommandée par la compagnie est de 100 mg/j. En effet, la dose de 100 mg/j s'est montrée supérieure au placebo pour certains paramètres d'efficacité secondaires et était aussi bien tolérée que la dose de 50 mg/j^[10]. Il y a nécessité d'ajuster la dose à 50 mg aux deux jours en cas d'insuffisance rénale (Clairance de la créatinine <30 ml/min.)

Cesser la desvenlafaxine? [1,5,11-13]

Des symptômes associés à l'arrêt brusque du traitement ont été signalés, même à des doses de 50 mg/j (dysphorie, irritabilité, agitation, étourdissements, troubles sensoriels, anxiété, confusion, céphalées, léthargie, labilité émotionnelle, insomnie, hypomanie, acouphène et crises convulsives). Comme la plus faible teneur disponible est de 50 mg, il est recommandé dans la monographie de réduire la dose à 50 mg tous les deux jours

et, si des symptômes de sevrage se font sentir, la dose de maintien doit être reprise et un sevrage plus graduel doit être envisagé. La compagnie ne recommande cependant pas de durée précise pour le sevrage. Dans certaines études ^[12-13], le sevrage fut effectué en une ou deux semaines. Dans ces études, la dose de 50 mg/j fut cessée directement et la dose de 100 mg/j fut diminuée à 50 mg/j pour une semaine ou cessée directement. Avec la venlafaxine, les symptômes de sevrage sont généralement très fréquents (78% des patients) et sont associés à la composante sérotoninergique. Parfois, un changement pour la fluoxétine (plus longue T_{1/2}) est employé pour pallier à ces syndromes de sevrage. Une telle option pourrait théoriquement être effectuée avec la desvenlafaxine dans les cas présentant un syndrome de sevrage important et limitant l'arrêt de la desvenlafaxine.

Remplacer la venlafaxine par de la desvenlafaxine ?

Il n'existe pas d'étude comparant directement la desvenlafaxine à la venlafaxine et il n'existe pas de dose équivalente reconnue dans la littérature. Ainsi, si un changement vers la venlafaxine est souhaité, un chassé-croisé serait probablement la méthode la plus appropriée. La vitesse de sevrage et l'ajustement des doses devront donc être basés sur la réponse clinique.

Pharmacocinétique ^[1,5]

Métabolisme : La desvenlafaxine est principalement métabolisée aux UGT et dans une plus faible proportion au CYP450 3A4. Par ailleurs, elle serait un inhibiteur faible du 2D6.

Élimination : Environ 45 % de la desvenlafaxine est excrétée sous forme inchangée. Sa T_{1/2} est d'environ 11 heures (vs 5 heures pour la venlafaxine).

Effets indésirables ^[1,5]

Les effets secondaires les plus fréquemment observés ($\geq 10\%$) dans le cadre des études cliniques sont les troubles gastro-intestinaux, la fatigue, la diminution de l'appétit, les céphalées, les étourdissements, l'insomnie et l'hyperhidrose. Parmi les autres effets secondaires fréquents ($\geq 1\%$ et $< 10\%$), notons les palpitations, la tachycardie, la perte de poids, le gain de poids, la somnolence, les troubles sexuels et les bouffées de chaleur. Concernant l'élévation de la tension artérielle, celle-ci est plus importante à des doses élevées (hypertension soutenue chez 2,3% des patients à 400 mg/j vs 1,3% et 0,7% aux doses de 50 et 100 mg/j respectivement, contre 0,5% pour le placebo). En comparaison avec la venlafaxine, l'incidence semble être moins élevée selon les monographies (2 à 4% aux doses de <100 à 300 mg/j, contre 0% pour le placebo).

Interactions ^[1,5]

La prise d'un IMAO est une contre-indication avec la desvenlafaxine, en raison du risque de syndrome sérotoninergique. Pour la même raison, la prudence est de mise lors de la prise concomitante d'un autre agent pouvant influencer le système sérotoninergique. Comme la sérotonine joue un rôle important dans l'hémostase, les patients recevant des antiplaquettaires ou des anticoagulants (y compris la warfarine) doivent être suivis de près. L'emploi concomitant de desvenlafaxine et d'un puissant inhibiteur du CYP450 3A4 pourrait entraîner des concentrations plus élevées de desvenlafaxine. Finalement, la desvenlafaxine peut faire augmenter les concentrations des médicaments métabolisés par le CYP450 2D6 et diminuer les concentrations des médicaments métabolisés par le CYP450 3A4.

Contre-indications et précautions ^[1,5,8]

La desvenlafaxine comporte sensiblement les mêmes contre-indications et précautions que la venlafaxine. Son usage chez les enfants de moins de 18 ans n'est pas indiqué au Canada, étant donné que les ISRS et d'autres antidépresseurs ont été associés à des changements comportementaux et émotionnels dans cette population. On a observé une augmentation dose-dépendante des concentrations sériques du cholestérol total, du cholestérol LDL et des triglycérides pendant les essais cliniques contrôlés. La prudence est donc de mise chez les patients présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire, cérébrovasculaire ou une dyslipidémie, dû à une exacerbation possible de ces contions.

Grossesse et allaitement ^[9,14]

La desvenlafaxine n'a pas été étudiée chez les femmes enceintes et/ou qui allaitent et n'est donc pas recommandée chez cette population. Selon certaines études réalisées avec la venlafaxine, le ratio venlafaxine/desvenlafaxine excrété dans le lait maternel est hautement variable ^[14]. Il est toutefois généralement plus élevé qu'avec les autres antidépresseurs, dû en grande partie au plus haut taux de desvenlafaxine retrouvé dans le lait maternel. Les ratios les plus élevés étaient obtenus 8 heures après la prise du médicament par la mère.

Études d'efficacité ^[2-4,6,8]

Dans le trouble dépressif majeur, la durée maximale des études fut de 8 semaines. Des doses entre 50 et 400 mg/j ont été étudiées, sans bénéfice supplémentaire observé pour des doses supérieures à 50 mg/j. Les auteurs d'une de ces deux études supposent que ces résultats négatifs pourraient être dus au taux élevé d'abandons de traitement en raison d'effets secondaires, en conséquence des fortes doses étudiées (200-400 mg/j).

Il n'existe pas d'étude comparant directement la desvenlafaxine à la venlafaxine. Cependant, une analyse combinée des résultats de deux études randomisées, multicentriques, contrôlées par placebo et comportant un bras parallèle composé de venlafaxine ER fut réalisée ^[3]. Les doses de venlafaxine étaient de 75-225 mg/j et les doses de desvenlafaxine étaient de 200-400 mg/j. L'analyse combinée et l'analyse des résultats individuels de ces deux études n'étaient pas construites et ne possédaient pas une puissance statistique suffisante pour comparer la desvenlafaxine à la venlafaxine ER. Par contre, il est intéressant de noter qu'il y eut un plus haut taux d'abandon dans les groupes desvenlafaxine que venlafaxine, probablement en conséquence de l'incidence plus élevée de nausées observée dans le groupe desvenlafaxine. Également, le taux de réponse (réduction $\geq 50\%$ à l'échelle HAM-D17) à huit semaines ne fut pas statistiquement significatif avec la desvenlafaxine, alors qu'il le fut avec la venlafaxine ER pour les deux doses.

En pratique ... ^[6,8-9]

Malgré l'affinité supérieure de la desvenlafaxine pour les récepteurs adrénergiques, ceci ne semble pas lui conférer un avantage supplémentaire par rapport à la venlafaxine en termes d'efficacité clinique dans le trouble dépressif majeur. En effet, les taux de réponse et de rémission de la desvenlafaxine sont respectivement de 51-63% et de 31-45%, alors qu'ils sont de 58% et de 45% avec la venlafaxine. Pour ce qui est des autres antidépresseurs, les taux de réponse et de rémission sont légèrement supérieurs, variant respectivement de 60-70% et 20-40%. Le profil d'effets secondaires est pratiquement identique à la venlafaxine (effet secondaire le plus fréquent étant les

nausées pour la desvenlafaxine par rapport à l'anorexie pour la venlafaxine), mais un suivi du profil lipidique est suggéré avec la desvenlafaxine, alors que cette précaution n'est pas nécessaire avec la venlafaxine. La principale différence entre les deux molécules réside en leur métabolisme respectif : la venlafaxine est un substrat du CYP450 2D6 et la desvenlafaxine est un substrat des UGT, ce qui pourrait être avantageux chez certains patients au niveau des interactions. De plus, la desvenlafaxine ne requiert pas de titrage par rapport à la venlafaxine afin d'obtenir l'activité noradrénergique. Par contre, la desvenlafaxine présente l'inconvénient d'être commercialisée en seulement deux teneurs (50 ou 100 mg par comprimé), ce qui rend le sevrage plus difficile. Ceci nécessitera probablement une substitution pour la venlafaxine ou la fluoxétine afin de faciliter l'arrêt du traitement chez certains patients. En conclusion, les différences entre la venlafaxine et son métabolite actif, la desvenlafaxine, ne se mesureront probablement pas en termes d'efficacité clinique, mais bien actuellement en termes de coût et selon leur métabolisme respectif.

Préparé par : Marie-Ève Racine, résidente en pharmacie, CHUQ CHUL

Révisé par : Marie-Karine Rousseau, pharmacienne, CHUQ CHUL

Mars 2010

Références

1. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. Pristiq, [En ligne]. www.therapeutics.ca (Site visité le 24 octobre 2009).
2. Feiger AD, Tourian KA, Rosas GR et coll. A placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of flexible-dose desvenlafaxine treatment in outpatients with major depressive disorder. *CNS Spectr* 2009; 14(1): 41-50.
3. Lieberman DZ, Montgomery SA, Tourian KA et coll. A pooled analysis of two placebo-controlled trials of desvenlafaxine in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23(4): 188-97.
4. Liebowitz, MR, Yeung PP, et Entsuaah R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of desvenlafaxine succinate in adult outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(11): 1663-72.
5. Micromedex Healthcare series. Monographie de la desvenlafaxine. Thomson Micromedex, 1974-2009. [En ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 29 octobre 2009).
6. Pae CU, Park MH, Marks DM et coll. Desvenlafaxine, a serotonin-norepinephrine uptake inhibitor for major depressive disorder, neuropathic pain and the vasomotor symptoms associated with menopause. *Curr Opin Investig Drugs* 2009; 10(1): 75-90.
7. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste des médicaments, [En ligne]. www.ramq.gouv.qc.ca (site visité le 24 octobre 2009).
8. Sopko MA, Ehret Jr MJ et Grgas M. Desvenlafaxine: another "me too" drug? *Ann Pharmacother* 2008; 42(10): 1439-46.

9. Sproule BA, Hazra M et Pollock BG. Desvenlafaxine succinate for major depressive disorder. *Drugs Today (Barc)* 2008; 44(7): 475-87.
10. Liebowitz MR, Manley AL, Padmanabhan SK et coll. Efficacy, safety, and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/day and 100 mg/day in outpatient with major depressive disorder. *Curr Med Res* 2008; 24(7): 1877-90.
11. Haddad P. Antidepressant Discontinuation Syndromes. *Drug safety* 2001; 24(3): 183-97.
12. De Martinis NA, Yeung PP, Entsuaah R et coll. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of desvenlafaxine succinate in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(5): 677-88.
13. Boyer P, Montgomery S, Lepola U et coll. Efficacy, safety, and tolerability of fixed-dose desvenlafaxine 50 and 100 mg/day for major depressive disorder in a placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23(5): 243-53.
14. Newport DJ, Ritchie JC, Knight BT et coll. Venlafaxine in human breast milk and nursing infant plasma: determination of exposure. *J Clin Psychiatry* 2009 Sep; 70(9): 1304-10.